

## IV. 骨免疫学と新たな治療への展望

## 2. 骨関節疾患の遺伝子ハンティング

Gene hunting for bone and joint diseases

坂上沙央里・岡田 随象

Saori Sakaue(大学院生)／東京大学医学部医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ内科, 大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学,  
Yukinori Okada(教授)／大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学

ゲノム配列の解読技術と統計解析技術は近年飛躍的な進歩を遂げており、多くの疾患の原因遺伝子が次々に発見されている。本稿では代表的な骨関節疾患を取り上げ、ゲノム解析が解き明かしてきた病態と今後の展望を述べる。

## key words

ゲノム解析  
GWAS  
統計遺伝学  
一塩基多型

## はじめに

骨関節領域にはさまざまな割合で遺伝的要因の関与が推定されている疾患が多数存在する。従来遺伝的背景の推定には疾患の集積家系や双生児の解析が用いられていたが、一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)マイクロアレイや次世代シーケンサーなどゲノム配列解読の革新が進み、ゲノム全体を対象にした疾患関連部位の同定が可能となった。この分野の研究でわが国が果たしている役割も大きい。本稿では、骨関節疾患に遺伝学研究がもたらした多くの知見の概観を述べたい。

## 骨粗鬆症

骨粗鬆症は疫学調査により遺伝的因子と環境因子の相互作用によって発症する多因子疾患であることが古くから推察されてきた。たとえば1973年には橈骨の骨量と太さに関する一卵性・二卵性双生児研究が、1987年には成人の骨量の遺伝性の研究が報告されている<sup>1)2)</sup>。2000年代前半までは主に候補遺伝子研究(すでに病態から疾患との関係が推測された候補遺伝子に対して症例対照研究を行う)が行われており、最も大規模なGENOMOSコンソーシアムでは*ESR1*, *VDR*, *COL1A1*, *TGFB1*, *LRP5*, *LRP6*などの遺伝子と骨量低下との関連が指摘された。また、骨代謝領域の単一遺伝子病の患者研究では、

Wnt- $\beta$ -カテニンシグナル系の重要性が報告されていた。この経路で受容体として機能する*LRP5*の機能喪失性変異は、骨粗鬆症・偽グリオーマ症候群という常染色体劣性遺伝の低骨量・易骨折性疾患を起し、逆に機能獲得性変異は常染色体優性の高骨密度性変化を引き起こす。さらに*SOST*遺伝子のコードするスクレロスチンは、骨細胞から分泌され*LRP5*と結合することでWnt- $\beta$ -カテニンシグナル経路を抑制し、その変異は骨代謝の異常である硬結性骨化症・van Buchem病を引き起こす<sup>3)4)</sup>。これらの遺伝学研究によりスクレロスチンは骨粗鬆症の治療ターゲットとして研究され、ロモソズマブ(抗スクレロスチン抗体)の発売に至った。